

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Bernard CRACOSKY

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 4 Septembre 1933 à Saint-Mandé (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 11 Janvier 1961

ESSAI DE CLASSEMENT

ET D'INTERPRÉTATION

de 162 Tests à la Thyréostimuline

(Test de Querido)

Président : M. le Professeur DESGREZ

IMPRIMERIE
COMMERCIALE ET ADMINISTRATIVE
21-23, Rue Jean-Jaurès
B R E S T

1 9 6 1

8

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Bernard CRACOSKY

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 4 Septembre 1933 à Saint-Mandé (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 11 Janvier 1961

ESSAI DE CLASSEMENT ET D'INTERPRÉTATION de 162 Tests à la Thyréostimuline (Test de Querido)

Président : M. le Professeur DESGREZ



IMPRIMERIE
COMMERCIALE ET ADMINISTRATIVE
21-23, rue Jean-Jaurès
B R E S T

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1921

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Spécialité d'Œuvre)

par

Bernard GRACQ

Élève des Hôpitaux de Paris

Digitized by the Internet Archive
in 2026

ET D'INTERPRÉTATION

de 182 Tests à la Thyroïdine

(Test de Guinard)

Président : M. le Professeur FÉLIX



LISTE DES PROFESSEURS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET, Membre de l'Institut.
 ASSESSEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
» » (Professeur à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Professeur à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Professeur à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin N.
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
	Tenon LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.

MM.

	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales		DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	{ Baudelocque	LACOMME (M.)
	{ Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		N.
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
» (Professeur à titre personnel)		TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)		SÈZE (S. de)
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
» (Professeur à titre personnel)		DEPARIS (M.)
Médecine du Travail		DESOLLE (H.)
Médecine légale		PIÉDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)		FASQUELLE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
» (Professeur à titre personnel)		BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
» (Professeur à titre personnel)		LAURENCE (G.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale		MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire		TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales		BOUDIN (G.)
Pharmacologie		CHEYMOL (J.)
» (Professeur à titre personnel)		LÉVY (M ^{me} J.)
Physiologie		BINET (L.)
» (Professeur à titre personnel)		BARGETON (D.)
» (Professeur à titre personnel)		PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale		LEPAG (F.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
» (Professeur à titre personnel)		DJOURNO (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale		LÉGER (L.)
Thérapeutique		CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	{ BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	{ VOURC'H (G.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale . . .	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	{ PLAS (F.)
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphillographie	{ DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie . . .	{ LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) COUJARD (R.), pr. s. ch.
Histologie	{ MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	{ CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)
Maladies infectieuses .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du Travail .	{ ALBAHARY (C.)
Neurologie	{ LHERMITTE (F.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophthalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	{ DEBAIN (J.)
Parasitologie	{ CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique . .	{ SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale . .	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (O.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.		MM.
	JOSEPH (R.)	Pneumo-phtisiologie ..	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Pédiatrie-Puériculture .	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (C.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		CERNÉA (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
	LECHAT (P.)		GRELLET (M.)
Physiologie	DEJOURS (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	GOUGEROT (L.), m. conf.		LAMOTTE (M.)
Physique médicale ..	pr. s. ch.	Urologie	QUENU (L.)
	KELLERSHOHN		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale .	GRASSET (J.)
	ABOULKER (P.)		MAYER (M.)
	AMELINE (A.), pr. s. ch.		RAVINA (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale .	OLIVIER (C.)	ophtalmologique	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)	Clinique oto - rhino -	
	POILLEUX (F.)	laryngologique . . .	MADURO (R.)
	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique et	
	VERNE (J.-M.)	puériculture	LAPLANE (R.)
	DOMART (A.)	Clinique psychiatrique.	BARUK (H.)
Clinique médicale . . .	PERRAULT (M.)	Clinique urologique . .	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)	Médecine légale	GAULTIER
	THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	M. HAUDUROY (P.), pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	M. RUDLER (J.), pr. s. ch.

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	M ^{lle} DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	M ^{mes} CONTET (J.), FORGET (F.)
	M ^{lles} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

aux sacrifices desquels je dois d'avoir
mené à bien mes études.

En témoignage de ma reconnaissance et
de ma très profonde affection.

A TOUS LES MIENS ET AMIS

A Monsieur le Professeur H. DESGREZ

Professeur de la Chaire de Radiologie médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur

qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

Au Professeur agrégé M. TUBIANA

en témoignage de mon respectueux attachement pour m'avoir pris comme élève et donné ce sujet d'étude.

Au Docteur A.-N. LOISEAU

dans le service duquel ce travail a été réalisé.

sans oublier

Mademoiselle DONADIEU

Mademoiselle DEZÈQUE

qui ont fait la totalité des mesures utilisées.

Mademoiselle ETLING

qui m'a fourni de précieux éléments de biochimie.

et

Monsieur LELOUCH

qui m'a fourni le concours du service de statistique et de mécanographie de l'Hôpital de Villejuif.

Au Docteur G. VALLÉE

qui m'a apporté toute son aide et ses
encouragements.

A Monsieur le Professeur M. LELONG
A Monsieur le Professeur MOZZICONACCI
A Monsieur le Professeur R. JOSEPH
A Monsieur le Professeur M. LAMY
A Monsieur le Professeur THIEFFRY
A Monsieur le Professeur Julien MARIE
A Mademoiselle le Docteur SCHWEISGUTH

avec mes remerciements pour l'accueil
bienveillant qu'ils m'ont réservé dans leur
service, et l'aide qu'ils m'ont apportée.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur SÉNÈQUE

Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE

Monsieur le Professeur J. LEFEBVRE

Monsieur le Docteur P. PORCHER

Monsieur le Docteur R. HUMBERT

Monsieur le Docteur J. DUCHAMP

A mon Conférencier d'Externat

Monsieur le Docteur R. PERELMAN

avec mes remerciements pour m'avoir enseigné les premiers éléments de la médecine, et m'avoir engagé sur le chemin de la radiologie en ayant su me montrer tout son intérêt clinique.



ESSAI DE CLASSEMENT
ET D'INTERPRÉTATION
de 162 Tests à la Thyréostimuline
(Test de Querido)



Introduction

La recherche d'une étiologie hypophysaire au cours d'un syndrome endocrinien est un problème difficile à résoudre par le clinicien. L'épreuve de la thyroéstimuline lui apporte un argument de valeur. Mais souvent, les résultats sont malaisés à interpréter.

Le but de ce travail est de rechercher une formule chiffrée qui permettrait d'éviter une interprétation subjective des résultats fournis par le laboratoire.

Il est nécessaire d'indiquer à grands traits quelques données fondamentales sur la THS (Hormone Thyroéstimulante), pour mieux comprendre la valeur et les limites de ce test. En particulier, l'incidence de la TSH sur le métabolisme de l'iode sera sommairement décrite.

Puis seront envisagés les différents aspects cliniques pour lesquels se pose le problème des relations entre la thyroïde et l'hypophyse.

Enfin, on situera la place de cette épreuve parmi les explorations dynamiques de la fonction thyroïdienne.

A partir de 162 sujets, un essai de classement clinique sera confronté avec les données du test à la thyroéstimuline, une étude statistique des résultats sera discutée.



La TSH - Revue générale

Les grandes étapes amenant à la découverte de la TSH seront rappelées sommairement ici. Certes, l'hypothèse d'une relation hypophyso thyroïdienne semble avoir été formulée en premier par NIEPCE en 1851 (54) suivi par de nombreux cliniciens français, avec des fortunes diverses. Mais il fallut 30 ans pour que s'impose cette idée, et ce, sur les constatations histologiques de ROGOWITSCH (68). Cet auteur étudiant l'hypophyse de lapins thyroïdectomisés mit en évidence une modification des cellules chromophiles avec vacuolisation intense au niveau du lobe antérieur et apparition de larges cellules granuleuses. Il donnait de ces faits une interprétation erronée, mais cette observation fondamentale confirmée en 1892 par HOFMEISTER (40), et GLEY (31), allait être le point de départ d'une longue série de recherches.

L'incidence inverse, effet de l'hypophysectomie sur la thyroïde fut rapportée en 1909 par ASHNER (13) : diminution de hauteur progressive des cellules épithéliales, alors qu'au contraire les vésicules se remplissent d'une substance colloïde chromophile. ADLER (5) en 1914 interpréta ces faits comme étant liés à l'abolition de la sécrétion thyroïdienne consécutive elle-même à l'hypophysectomie. Mais la nature de l'interaction hypophyso-thyroïde restait inconnue.

C'est ALLEN en 1920 qui démontra l'existence d'un principe hypophysaire stimulant la thyroïde : il fait disparaître l'atrophie thyroïdienne du têtard consécutive à l'hypophysectomie par implantation d'hypophyse de grenouille. L'induction de la métamorphose apportait la preuve de la sécrétion thyroïdienne, connue depuis les travaux de

GUDERNATSCH (33) comme indispensable à celle-ci. SMITH et SMITH (79) montrèrent que l'injection de lobe antérieur d'hypophyse fraîche de bovin à des têtards hypophysectomisés, pouvait stimuler la sécrétion thyroïdienne. Ils démontraient ainsi l'absence de spécificité d'espèce de cet agent, et montraient d'autre part qu'il n'agissait que par voie parentérale. UHLENHUTH et SCHWARTZBACH (87) préparèrent les premiers des extraits hypophysaires actifs sur la sécrétion thyroïdienne. La même année SMITH (81), après avoir mis au point la technique d'hypophysectomie du rat, démontrait avec succès l'action d'extraits hypophysaires chez des mammifères hypophysectomisés. Enfin, ARON (11) concluait que l'action spécifique de ces extraits était liée à une véritable hormone. Cependant, il ne parvint pas à débarrasser cette préparation de son pouvoir gonado-stimulant. Il lui donna successivement le nom d'hormone thyroostimulante (repris par les auteurs anglo-saxons : thyro-stimulin hormone ou TSH) et enfin « thyroostimuline ».

Trois ans plus tard, ANDERSON et COLLIP (8) parvinrent à préparer l'hormone thyroostimulante dépourvue d'action gonado-stimulante.

Dès lors, cette hormone va donner lieu à de nombreux travaux qui tendront à préciser son origine, sa nature, son dosage, ses effets, conduisant à l'élaboration de tests divers.

ORIGINE ET NATURE

La TSH est sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse, et par nul autre tissu. Chez les bovidés, elle est tout spécialement concentrée au niveau de la partie basophile (SMITH et SMITH (80), AZIMOV et ALTMAN (14), SMELSER (76), GIROUD). Elle paraît être sécrétée indépendamment des autres hormones également très concentrées à ce niveau, en particulier l'ACTH, et les gonadotrophines. En effet, les cellules basophiles du pars antérieur ne constituent pas un groupe homogène mais comprennent au moins trois groupes différents de cellules se distinguant par certains caractères morphologiques et par leur réponse à certaines réactions

tinctoriales. PURVES et GRIESBACH (60) proposent le nom de « thyréotrophe » pour l'un de ces groupes paraissant concerner exclusivement la sécrétion de TSH. Ces caractères histologiques ont été retrouvés dans nombre d'espèces vertébrées : rat (PURVES et GRIESBACH) (60), chauve-souris (HERLANT) (37), cobaye (D'ANGELO) (9). Les granulations spécifiques à ce groupe sont colorables par la fuschine aldéhyde de GOMORI (32). Des expériences de centrifugation de tissus hypophysaires homogénéisés, en suspension dans une solution de glucose, montrent que la TSH (de même que LH et FSH) sédimente avec les granulations basophiles (HERLANT (36), MC SHAN, ROSICH et MEYER (72), BROWN et HESS (19)). Ces granulations pourraient être la forme de réserve de l'hormone. Chimiquement, les granulations des cellules basophiles sont composées au moins en partie, de glycoprotéines comme l'indique leur réaction au test de SCHIFF. MC MANUS (49). Or, la nature protéique de l'hormone était connue depuis CHOW B.-F., GREEP R.-O. et VAN DYKE H.-B. (21). Mais l'unicité de l'hormone n'est pas reconnue par tous. HEYL (39) dissocie l'action hypertrophique et hyperplasique qui seraient régies par des facteurs chimiquement différents. De même DOBYNS (28) distingue une hormone hypertrophiante de la glande, et une hormone remarquable par ses propriétés exophtalmiques. Nous aurons l'occasion de discuter ces données.

Quoi qu'il en soit, sa nature protéique est certaine, comme le montre d'ailleurs bien son pouvoir antigénique et la formation d'antihormone (ANDERSON) (7). Dans la constitution de cette glycoprotéine entrerait 13 % d'N, 6 % d'H, 42 % de C et 2,5 % de glucosamine. Mais la teneur en hydrates de carbone ne semble pas augmenter avec le degré de purification des préparations. Son poids moléculaire serait de l'ordre de 10.000. En effet, sa solubilité à haute concentration dans une solution saline ou dans l'éthanol, l'absence de précipitation par l'acide trichloracétique et son pouvoir dialysant (FELS G., SIMPSON M.-E., SVERDRUP A., EVANS H.-M. (29) sont en faveur d'un faible P.M.

DOSAGE

Le détail des méthodes de dosage n'entre pas dans le cadre de ce travail. SAVOIE J.-C. dans sa thèse (69) en donne une revue générale très complète, en même temps qu'il décrit une méthode histométrique très sensible. ADAMS et PURVES (1) rapportent une méthode radiobiologique utilisant la mesure des composés hormonaux marqués par l'I 131 dans le torrent circulatoire du cobaye, dont la thyroïde a été inhibée par la thyroxine. La sensibilité de cette méthode est de l'ordre de 2 microgrammes USP. La même année, BLOCH-MICHEL et HENRY (16) décrivent une méthode semblable. La TSH utilisée dans ce travail a été dosée suivant cette technique.

UNITES

L'unité internationale (U.I.) a été définie comme égale à 13,5 mg de substance standard. Elle est équivalente à l'unité USP qui elle-même est de 20 mg de thyrotropine de la Pharmacopée américaine. D'autres unités, moins bien définies, ont été également utilisées. Ce sont les unités JUNKMANN-SCHOELLER et HEYL-LAQUEUR que l'on peut considérer, en grossière approximation, toutes deux égales et correspondant à $1/10^e$ de l'U.I. En résumé, on pourra retenir :

$1 \text{ U.I. (13,5 mg)} = 1 \text{ USP (20 mg)} = 1/10^e \text{ U.J.S.} = 1/10^e \text{ U.H.L.}$

PREPARATION ET PURIFICATION

C'est habituellement à partir de lobes antérieurs d'hypophyse de bœuf (environ 0,02 U.I. par mg d'extrait sec) que sont préparées les diverses TSH. L'instabilité du matériel, la perte importante de matériel actif, la nécessité de travailler dans des conditions rigoureuses de pH, de concentration électrolytique et de basse température, en rendent la

préparation très délicate. On utilise généralement une succession de précipitations par l'acétone, remise en solution et absorption par divers agents (carboxyméthylcellulose, résines échangeuses d'ions) (58). Ces préparations ne sont pas entièrement débarrassées des autres stimulines. Leur hétérogénéité d'une préparation à l'autre est certaine, comme peut le démontrer l'étude du point isoélectrique et la constante de sédimentation.

EFFETS BIOLOGIQUES

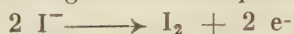
La stimulation de la thyroïde par la TSH entraîne une augmentation du métabolisme normal de la glande. Quant au mécanisme de cette action, au niveau où la TSH intervient, on en est encore, le plus souvent, réduit à des hypothèses.

Tout d'abord, ont été observées les modifications histologiques entraînées au niveau de la glande par la TSH. On a vu qu'elles étaient à l'origine des premières méthodes de dosage. Il est acquis que l'injection de TSH est suivie d'une diminution de la colloïde dans les espaces folliculaires (UOTILA et FRIEDGGOD) (38) et cette fuite s'effectue par le cytoplasme des cellules épithéliales et probablement pas par les espaces intercellulaires. Une stimulation prolongée ou répétée entraîne alors une hypertrophie des cellules avec transformation de l'épithélium à cellules plates en épithélium cubique ou cylindrique, et à un degré de plus, hyperplasie cellulaire. Ceci se traduit alors par une augmentation de poids de la glande.

Puis l'intérêt s'est porté sur les effets biochimiques de l'hormone. L'application des techniques radioisotopiques par ROBERTS et EVANS (1938) devait élargir considérablement le champ des recherches, et en particulier avec HERTZ, ROBERTS et EVANS (38), KEATING, RAWSON, PEACOCK et EVANS (43), RAWSON (64)..., utilisant l'I 131.

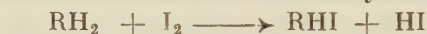
Il n'est pas inutile de rappeler ici, sommairement, les différentes étapes du métabolisme intrathyroïdien de l'Iode (d'après ROCHE J. et MICHEL R. en 1959) (67).

1. — L'iode parvient au niveau de la thyroïde sous forme d'iodures entraînés par la circulation. Il constitue la matière première que la glande « puise » dans le plasma pour synthétiser l'hormone thyroïdienne. L'iodure une fois dans la glande est rapidement oxydé en Iode organique :



Cette étape, parmi les plus importantes du métabolisme intrathyroïdien de l'iode, nécessite pour se produire un système oxydatif, vis-à-vis duquel on en est encore réduit à proposer des hypothèses. Pour certains, il ferait intervenir une peroxydase, pour d'autres une cytochrome-oxydase. L'action antithyroïdienne de certains sulfamides pourrait être expliquée par leur utilisation de l'iode organique au fur et à mesure de sa production par ce système enzymatique.

2. — L'étape suivante a été particulièrement bien étudiée (CHAIKOFF et coll.). Par réactions de substitution avec des acides aminés présents dans la glande, liés à une protéine, on est conduit à des iodotyrosines, suivant le schéma :



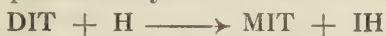
On obtient ainsi la MIT (Mono iodo tyrosine) et la DIT (Di iodo tyrosine).

3. — Par condensation de deux molécules de iodotyrosines et élimination d'un reste alanine, on est conduit finalement à T4 (Thyroxine) et T3 (Tri iodo thyronine).

Le problème de la formation de ces iodothyronines reste entier. Cette condensation s'effectue certainement au sein même de la protéine.

4. — La thyroglobuline représente donc le centre de formation et la forme de réserve de la, ou plutôt, des hormones thyroïdiennes. Celle-ci reste toujours absente du plasma, sauf dans certains états pathologiques (ainsi cancer (65) et thyroïdite d'HASHIMOTO). Seules les iodothyronines sont retrouvées dans le plasma. Il faut donc concevoir un système enzymatique hydrolysant au préalable la protéine. Ce système repose sur une catheptase bien connue aujourd'hui, complétée par une deshalogénase qui semble présenter un rôle tout particulièrement dans la sélectivité de la sécrétion des seules iodothyronines (MIT et DIT ne

sont pas normalement retrouvées dans le plasma). Cette deshalogénase, inactive sur les iodothyronines, permet la désiodation de MIT et DIT libérés par hydrolyse, avec régénération de la tyrosine et de I^- qui rentrent dans le cycle ; il a pour coenzyme $TPNH^+$:



Ceci permet à la glande de récupérer les restes DIT et MIT qui n'ont pas été utilisés pour la synthèse de l'hormone du fait, probablement, de leur situation inadéquate à cette synthèse, sur le squelette protéinique.

5. — Les hormones thyroïdiennes sont fixées de façon variable suivant l'hormone au niveau de deux groupes de protéines du plasma, dont le plus important se situe sur les électrophorégrammes entre alpha 1 et alpha 2 globulines et fixe T4 (TPB). Les derniers travaux sur gel d' amidon montrent que la question est plus complexe (6). T4 se retrouve en principe sur Slow alpha 2, mais également au niveau des albumines. Les liaisons avec T4 ne se dissocient que faiblement, contrairement à T3 dont les liaisons sont beaucoup plus labiles. Ainsi pourraient s'expliquer les différences d'activité physiologiques de ces hormones.

6. — Le foie et le rein occupent une place prépondérante dans le métabolisme de ces hormones. Après leur libération par la glande, les iodothyronines sont rapidement métabolisées par ces organes, sous forme de glycuo et de sulfo conjugués, et leurs produits de dégradation, mettant en jeu des désoxydases, désaminases, décarboxylases, désiodases... Finalement, l'iode est soit repris sous forme d'iodures, dans le cycle thyroïdien, soit éliminé sous cette forme par le rein.

7. — On ne connaît pratiquement rien du mécanisme de pénétration des hormones thyroïdiennes dans les cellules, de leur localisation et de leur mode d'action sur les récepteurs cellulaires.

Comment la TSH intervient-elle dans la régulation de ce cycle ? Là encore, peu d'éléments précis sont connus.

La fuite de l'iode intrathyroïdien après injection de TSH, est un fait établi de longue date (CLOSS, LOEB et

Mc KAY (22), McCULLAGH et STIMMEL (26)). Il est confirmé par l'application des méthodes isotopiques à ce problème (KEATING et coll.) (43). De même, l'avidité pour l'iode de la thyroïde stimulée est largement augmentée, comme l'établissent les expériences de LEBLOND et SUE (47) et véritablement « visualisée » par les autoradiographies réalisées par LEBLOND, PERCIVAL et GROSS (48).

STANLEY et ASTWOOD (32) montrent que l'augmentation de la fixation thyroïdienne d'I 131 ne débute que vers la 8^e heure après la stimulation, par une injection unique de TSH (15 à 30 mg). Elle est maximale 24 à 48 heures après et retombe au niveau initial vers le 5^e jour.

RAWSON en 1949 (64) montre que l'accélération de la fuite de l'iode thyroïdien est plus précoce chez l'homme (dès la 2^e heure) que le début de l'hyperfixation de l'iode après une injection de TSH. Il pense démontrer ainsi que le phénomène initial est bien la fuite de l'iode, et que les autres effets sont secondaires, puisque retardés. OLIN-LAMBERG et LAMBERG (55) ont montré sur le poulet l'existence parallèle d'une fuite de la colloïde intrafolliculaire. WAHLBERG (94) montre l'existence d'une étape intermédiaire entre la fuite colloïdienne et le passage dans le sang des hormones thyroïdiennes, étape probablement intra-épithéliale, d'où un décalage entre les courbes représentant les 2 phénomènes. Mais il n'est pas prouvé que la TSH n'a pas d'action sur « l'iodide trapping » de la thyroïde ou sur tout autre niveau du métabolisme de l'iode, en particulier sur la synthèse thyroxinique, comme les travaux de CHAIKOFF et TAUROG (20) le laissent penser.

Ainsi la TSH semblerait agir essentiellement par activation de la catheptase libérant les différentes hormones thyroïdiennes. Elle pourrait augmenter l'activité du système enzymatique oxydatif des iodures, et des autres systèmes enzymatiques nécessaires à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

Quant à l'action de la TSH sur les autres tissus périphériques, elle est encore plus mal connue.

En effet, avant que les méthodes de dosage soient suffisamment sensibles pour déceler la TSH dans le sang, elle

fut mise en évidence dans les urines de façon très inconstante, et dosée (ARON) (12). C'est dire que le rein devait avoir un pouvoir de concentration sur cette stimuline. Des méthodes de dosage plus sensibles ont permis de mettre en évidence avec une plus grande constance, la présence de TSH dans les urines de sujets témoins ; l'élimination urinaire est de l'ordre de 5 à 20 microgrammes par 24 heures (BLOCH-MICHEL et HENRY) (16). Des travaux récents (QUÉRIDO et KASSENAR) (63) ont suivi la destinée de la TSH injectée à des souris et à des lapins. Dans les 10 minutes, une forte proportion se retrouve dans le parenchyme rénal sans être immédiatement excrétée. Le rein se comporte donc pour la TSH comme vis-à-vis de l'ACTH et des autres stimulines. Trois heures après l'injection, le taux de TSH sérique est revenu à son niveau antérieur. Au niveau de la thyroïde et du foie, les concentrations se rapprochent de celles du sang. Chez le sujet humain, aucune méthode actuelle n'est suffisamment sensible pour mettre en évidence d'une façon constante la présence de TSH dans le sang.

Plus obscurs sont les rapports de la TSH avec l'exophtalmie. Il était séduisant d'attribuer à une hypersecrétion de TSH, la cause de la maladie de BASEDOW et en particulier de l'exophtalmie. Si avec des extraits hypophysaires riches en TSH on a pu reproduire expérimentalement une exophtalmie, du jour où les extraits utilisés furent suffisamment purifiés, cet effet disparut. DOBYNS (28) en 1945 croit pouvoir isoler deux substances : l'une provoquant une hypertrophie glandulaire, l'autre purement une exophtalmie. Mais on a pu depuis reproduire une exophtalmie, en associant à de la TSH purifiée de la corticotrophine (SMELSER et OZANICS) (77). Il semble cependant que l'exophtalmie clinique diffère profondément de celle créée expérimentalement. ADAMS et PURVES (2) par des méthodes très sensibles ont mis en évidence dans le sang de sujets hyperthyroïdiens une forme de TSH anormale. Celle-ci ne disparaît pas en présence de taux élevés d'hormone thyroïdienne, et présente une action prolongée sur la thyroïde du cobaye (ADAMS) ou de souris (Mc KENZIE) (44). Cette « TSH anormale » ou plutôt cet « agent anormal de stimulation thyroïdienne » afin

de ne pas préjuger de son origine, paraît être en relation directe avec l'importance de l'exophtalmie plus qu'avec celle du degré d'hyperthyroïdie. On ne sait rien de l'origine de cet agent anormal, ni de sa nature, sinon qu'elle doit être proche de la TSH normale.

Récemment CONDLIFFE, BATES et ALBERT ont séparé ce facteur de l'hormone thyrotrope de l'hypophyse de bovidés par chromatographie à échangeurs d'ions. Pour en terminer avec le rôle de la TSH dans le métabolisme de l'iode et des hormones thyroïdiennes, l'effet de « feed back » de ces hormones est bien connu sans être pour autant expliqué. L'apport d'une dose suffisante d'hormone thyroïdienne exogène entraîne ainsi la suppression totale de la sécrétion de TSH. On estime que chez l'adulte il suffit d'une dose de 75 à 100 microgrammes de l-triiodothyronine ou de 300 à 400 microgrammes de l-thyroxine, par jour, pour entraîner cet effet. A l'inverse, la suppression de la sécrétion thyroïdienne réalisée par le myxœdème devrait entraîner une hyper-sécrétion hypophysaire de TSH. L'élimination urinaire de TSH n'a été trouvée que rarement élevée ou normale, mais le plus souvent basse dans les cas d'hypothyroïdie primitive. Le taux de TSH sérique a été retrouvé élevé dans les cas d'hypothyroïdie primitive et dans l'hypothyroïdisme post-opératoire.

Les différents aspects cliniques pour lesquels se pose le problème des relations entre Thyroïde et Hypophyse

I. — L'hypopituitarisme se manifeste essentiellement par une hypothyroïdie.

C'est le type du myxœdème dit « hypophysaire ».

MERKELBACH (52) a rapporté des cas de myxœdème survenant secondairement à une atteinte centrale ou hypophysaire.

SHEEHAN en 1937 a décrit le syndrome qui porte son nom, mettant en évidence le déficit thyroïdien au cours de la nécrose puerpérale de l'antéhypophyse.

En 1940, MEANS, HERTZ et LERMAN (51) ont l'attention attirée par un groupe de myxœdémateux ne répondant pas à un traitement thyroïdien. Ils démontrent leur origine hypophysaire. Depuis lors de nombreux cas ont été rapportés, concernant aussi bien des enfants que des adultes.

— Cliniquement, le tableau du myxœdème hypophysaire est très voisin de celui du myxœdème athyroïdien, avec cependant :

- une infiltration cutanée souvent moins marquée ;
- une finesse des téguments avec pâleur ;
- des cheveux soyeux

et dans les cas les plus nets des signes témoignant de l'atteinte des autres glandes endocrines :

- association de troubles de la fonction génitale

(absents avant la puberté), signes d'hypocorticisme (asthénie, hypotension, crises de lipothymies).

- le laboratoire viendra confirmer le déficit thyroïdien :
 - le cholestérol est pratiquement toujours élevé, quoique pour certains auteurs, à un degré moindre que dans le myxœdème primitif ;
 - les radios du squelette chez l'enfant montrent un retard d'ossification, et inconstamment, les modifications classiques des noyaux épiphysaires.
- l'exploration des autres fonctions endocriniennes peut montrer :

- un taux très bas, sinon nul, de FSH ;
- une baisse des 17 céto et des 17 hydroxycorticoïdes urinaires ;
- une réponse faible ou nulle du cortex surrénal aux tests de THORN ;
- une tendance à l'hypoglycémie anormalement marquée à l'insuline ;
- des modifications de l'ionogramme dans le sens d'une hyperkaliémie et d'une hyponatrémie.

— Mais c'est surtout l'évolution sous traitement qui est caractéristique, et qui avait d'ailleurs attiré l'attention des premiers auteurs : On ne constate plus ici l'effet spectaculaire des extraits thyroïdiens et de la thyroxine, comme au cours du myxœdème primitif.

Les résultats sont modestes et inconstants et même des incidents peuvent survenir (agitation, nervosité, tachycardie), voire des accidents d'insuffisance surrénale aiguë.

C'est dire l'extrême difficulté de porter avec certitude un tel diagnostic, sur ces seuls éléments.

II. — L'hypothyroïdie est un épiphénomène accompagnant l'insuffisance hypophysaire :

1. — Nanisme hypophysaire : connu depuis PALTAUF 1891 et en France BURNIER 1911 (18).

Ce diagnostic est également toujours difficile à porter, tout au moins avant la puberté. C'est un nanisme harmonieux, le plus souvent accompagné d'un retard osseux notable, sans retard intellectuel ni psychique.

Ce nanisme peut s'associer à un déficit des autres fonctions hypophysaires, à des degrés divers :

- thyroïdiens : frilosité, constipation, infiltration ;
- insuffisance corticosurrénale ;
- troubles génitaux : défaut de maturation sexuelle, impuissance...

Exceptionnellement, le diagnostic est orienté par la découverte de signes de tumeur hypophysaire :

- céphalée ;
- troubles visuels ;
- modifications du fond d'œil ;
- anomalie radiologique de la selle turcique
- et constatations opératoires.

2. — Un retard statural plus ou moins important avec retard osseux concomitant, peut-être d'origine hypophysaire.

3. — Certaines hypothyroïdies dissociées semblent pouvoir être rattachées à une insuffisance hypophysaire :

— l'importance du retard statural avec retard osseux associé plus ou moins avec des signes patents cliniques d'hypothyroïdie ;

— l'intelligence et le développement psychomoteur normaux, ou au-dessus de la normale, pourraient faire envisager le diagnostic.

4. — De même, des troubles de la fonction génitale :

— retard pubertaire, impuissance, aménorrhée... certaines obésités, isolées, peuvent être rapportés à une origine hypophysaire.



Explorations dynamiques de la Fonction thyroïdienne

Deux groupes de méthodes s'opposent dans leur principe.

Les unes freinent le métabolisme thyroïdien, le plus souvent par l'hormone thyroïdienne. Leurs modalités sont diverses.

Les autres utilisent la stimulation thyroïdienne par la TSH. C'est ce dernier groupe qui nous retient ici.

Dès 1936, THOMPSON et coll. (85) étudient l'action d'extraits de lobe antérieur d'hypophyse sur le métabolisme de base.

Trois ans plus tard, SHARPEY et coll. (73) notent l'action de préparations de TSH sur des sujets ayant un métabolisme de base inférieur à la normale.

Ces auteurs constatent l'élévation du métabolisme de base qu'ils rapportent à une accélération de la fonction thyroïdienne. Mais l'imprécision et la non-spécificité du métabolisme de base ne permettent pas l'application clinique de cette méthode.

L'utilisation des méthodes isotopiques à l'étude directe du métabolisme thyroïdien, en particulier par STANLEY et ASTWOOD en 1949 (82) permet l'observation directe des effets de la TSH sur la thyroïde.

Ainsi, QUÉRIDO et STANBURY (62) proposent les premiers d'utiliser la réponse de la thyroïde à la TSH, pour différencier l'origine primaire de l'origine hypophysaire d'une hypothyroïdie. Après avoir déterminé chez le sujet, la valeur du

PBI, de la fixation thyroïdienne du Radioiode 131 (48^e heure), l'élimination urinaire du Radioiode 131, ces auteurs injectent par voie sous-cutanée 25 mg de TSH lyophilisée par jour, pendant trois jours, et contrôlent à nouveau les éléments précédents. Neuf sujets ont été étudiés. Cinq présentaient un myxœdème primitif : le PBI et la fixation thyroïdienne étaient bas au départ. Après TSH, leur valeur ne s'élève pas ou peu.

Par contre, une élévation très nette s'observe lorsque l'origine est hypophysaire. Les trois malades de cette catégorie avaient une atteinte hypophysaire certaine : syndrome de SHEENAN, adénome chromophobe, insuffisance hypophysaire primitive.

Cependant, QUÉRIDO et STANBURY notent qu'une thyroïde non stimulée depuis longtemps peut avoir subi une transformation fibreuse, et ne plus répondre à la stimulation. Ils proposent de prolonger alors la stimulation par la TSH pour tenter de réveiller le parenchyme épargné par la fibrose.

Cette épreuve fonctionnelle, connue sous le nom de « test de QUÉRIDO » a été reprise par de nombreux auteurs. Ceux-ci confirment les résultats obtenus par QUÉRIDO, et donnent la variation de la fixation thyroïdienne chez des sujets normaux. Le tableau ci-dessous résume les chiffres publiés par les principaux auteurs, pour les sujets euthyroïdiens :

AUTEURS	FIXATION 24 ^e HEURE %		
	Avant TSH	Après TSH	Nombre de sujets
WERNER (95)	32,2	50,8	24
PERLOFF (56)	23,6	44,4	
SCHNEEBERG (71)	22	39,9	
COSTA (25)	34	47	
STANBURY (62)	36,3	73	6
DECOURT (27)	41,6	77,3	3

MC JEFFERIES (41) propose une simplification de ce test. Une dose initiale de 15 microCuries est absorbée par le sujet. Une mesure de la fixation thyroïdienne est faite à la 3^e heure,

immédiatement suivie d'une injection de 5 USP de TSH. A la 24^e heure du test, une seconde dose de 15 microCuries est ingérée, après avoir mesuré la radioactivité résiduelle. Une mesure est effectuée trois heures après. Le chiffre de la fixation avant TSH (F3) est comparé à celui de la fixation après (F'3) compte tenu de l'activité résiduelle.

Dans une étude portant sur douze sujets normaux, MC JEFFERIES (42) donne comme variation :

$$F'3 - F3 = +20,4 \pm 7,8 \text{ (F3} = 10,1 \pm 4,1 \text{ ; F3} = 30,5 \pm 7,8 \text{)}$$

Chez sept sujets hypothyroïdiens, aucune réponse significative n'est fournie par ce test : la fixation reste sensiblement la même après TSH.

Un sujet présentant un hypopituitarisme a une fixation qui passe de 1,7 à 10 après TSH.

Conditions expérimentales

Au laboratoire des Isotopes de l'Hôpital « Necker-Enfants Malades », suivant l'âge du sujet, l'exploration de la fonction thyroïdienne est conduite à l'aide des isotopes radioactifs 131 ou 132 de l'iode.

La dose traceuse est administrée par voie orale. Avec le radioiode 131 elle n'excède pas en général 20 microCuries. Les mesures sont effectuées à la 6^e et 24^e heures après l'ingestion, avec un compteur GEIGER MULLER ou un compteur à scintillations. Le radioiode 132 est préféré chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune afin de réduire au maximum l'irradiation thyroïdienne. Cet isotope est également choisi pour des explorations itératives de l'adulte, lorsque celles-ci sont indispensables. Les mesures sont alors faites nécessairement au moyen d'un compteur à scintillations comprenant essentiellement un cristal d'iodure de sodium activé au thallium et un photomultiplicateur. Les mesures sont précoces et ne permettent pas une étude prolongée de la courbe de fixation, si on veut conserver le bénéfice de la faible irradiation qu'offre cet isotope. Après avoir choisi les

4^e et 7^e heures, il est apparu que la détermination d'un autre point précoce permettrait de donner une meilleure idée de l'allure générale de la portion initiale de la courbe de fixation. Actuellement, les mesures sont faites aux 2^e, 4^e et 6^e heures. TUBIANA, VALLÉE et BASCHIERI (86) ont donné le détail des conditions expérimentales, leurs bases physiques et la discussion des résultats. Récemment, ARON dans sa thèse (10) les a repris et a complété ces résultats.

L'épreuve fonctionnelle de QUÉRIDO nécessite deux études de la fixation thyroïdienne : l'une faite dans les conditions normales, après avoir éliminé la possibilité de tout artéfact iodé ou médicamenteux ; la seconde après une série d'injections de thyréostimuline. La technique en est simple : une injection intramusculaire ou sous-cutanée de 100 unités HL trois matins consécutifs. L'étude de la fixation après TSH est faite le jour de la 3^e injection. La thyréostimuline utilisée est celle du Laboratoire de l'Endopancrine. Depuis Décembre 1957, elle est présentée sous forme de poudre lyophilisée. Son activité se situe autour de 120 gammas par unité HL. L'intervalle entre le test de départ et celui après TSH est de l'ordre de 14 jours, ceci afin de n'être pas gêné par une radioactivité résiduelle liée au premier examen.

Aussi, cet intervalle peut-il être ramené à quelques jours avec l'emploi d'un isotope à vie brève, ou en tenant compte de cette activité résiduelle, si, utilisant l'isotope 131, on se trouve dans l'obligation d'abréger cette épreuve.

Autres Explorations associées au Test de Querido

Il est possible d'explorer les modifications apportées par la TSH à la fonction thyroïdienne par d'autres épreuves. Il ne peut être question en clinique d'étudier par la ponction biopsie ou la biopsie thyroïdienne, les modifications histologiques ou chimiques au sein même de la glande.

L'étape plasmatique est plus accessible :

- dosage de l'iode plasmatique total (Iode 127) ;
- dosage de l'iode organique plasmatique (Iode 127).

Les difficultés techniques de ces dosages ne permettent pas d'envisager leur utilisation comme examen de routine. Ils sont réservés à des cas complexes, en particulier devant des contradictions apparentes entre l'aspect clinique et certains examens biologiques.

C'est à l'étape terminale, aux conséquences métaboliques d'effet sur les récepteurs, qu'on s'adresse habituellement pour juger de l'activité fonctionnelle du corps thyroïde. Le métabolisme de base est le premier index proposé pour étudier les effets de la TSH, comme il a été vu plus haut. Son intérêt est faible, et cette épreuve n'a pas été retenue, non plus d'ailleurs que les modifications de la lipémie et de la cholestérolémie, non significatives.

Quant aux autres explorations isotopiques de la fonction thyroïdienne, elles doivent être discutées.

L'étude de l'élimination urinaire, de la radioactivité de l'iodure sanguin total n'apportent rien de plus par rapport à celle de la fixation au niveau du corps thyroïde. Elles nécessitent, en outre, des doses traceuses plus importantes (de l'ordre de 100 microCuries) répétées deux fois. Les renseignements fournis par ces explorations ne justifient pas une telle irradiation.

Le dosage de l'iode hormonal marqué avant et après TSH constitue une épreuve très sensible pour étudier les relations hypophysothyroïdiennes.

On a vu que sous l'influence de l'hormone thyroïdienne, la première réaction de la thyroïde est un déversement accru d'hormones dans la circulation.

Ainsi possède-t-on une épreuve permettant d'explorer directement une étape fondamentale des relations hypophysothyroïdiennes. GUINET et BERGER (34) essaient un test de ce genre en 1951 dans deux cas d'hypopituitarisme. DE VISSCHER M. et LEDERER J. (91) montrent tout l'intérêt de cette méthode en particulier dans trois cas complexes de myxœdèmes que cette épreuve permet d'affirmer secondaires, alors que le test de QUÉRIDO était en faveur d'une origine primitive, contrairement à la clinique.

Récemment, DE VISSCHER et C. BECKERS (92) confirment ces résultats. Cependant, on peut opposer à cette méthode le

même argument que précédemment. Elle nécessite une dose traceuse importante, qu'il faut répéter. Que, chez l'adulte, dans certains cas complexes, elle puisse se justifier, il ne peut être question de l'appliquer à l'enfant ou à l'adulte jeune, méthode de toute façon impossible à pratiquer avec l'I 132.

Ainsi, cette méthode très séduisante voit-elle ses indications très limitées, et on ne peut l'envisager comme une méthode de routine. Le simple dosage de l'iode protéique sanguin stable doit être préféré malgré ses difficultés techniques toutes les fois où, devant des résultats contradictoires, une nouvelle irradiation thyroïdienne ne paraît pas sans danger (enfant, adulte jeune, examens itératifs).

Il apparaît que seul le test de QUÉRIDO peut être considéré comme un test de routine. De technique simple, il apporte, pratiqué dans de bonnes conditions, une irradiation minimum. Il sera suivi dans les cas difficiles à interpréter par une épreuve complémentaire, en évitant alors une technique nécessitant une nouvelle irradiation.

Étude clinique

Elle porte sur 162 sujets examinés entre Juin 1957 et Juillet 1960 au Laboratoire des Isotopes de l'Hôpital « Necker-Enfants Malades ».

1. — L'examen comporte : une observation clinique faite selon la méthode d'un questionnaire schématique adapté aux affections thyroïdiennes et comportant un certain nombre de notions quantitatives et qualitatives permettant d'aboutir à une classification clinique indépendante des résultats de l'iode radioactif.

2. — Des mesures de la fixation thyroïdienne sont faites à des horaires variables suivant l'isotope utilisé, et les conditions particulières d'examen. Pour les sujets testés par le radioiode 132, les mesures sont faites soit aux 4° et 7° heures, soit aux 2°, 4° et 6° heures. Pour ceux testés par l'isotope 131, on dispose généralement des mesures faites aux 6° et 24° heures. Aussi, pour pouvoir comparer ces diverses mesures, il faut choisir celle donnée par la majorité des tests de routine, ou pouvant être interpolée aisément sans grand risque d'erreur. Le chiffre de la 6° heure répond le mieux à ces conditions. On désignera la fixation faite avant thyroostimuline par le symbole « F6 », celle faite après thyroostimuline par « F'6. ».

En fait, la comparaison des résultats de l'observation clinique et des chiffres de la fixation thyroïdienne s'est révélée impraticable. En effet, s'il s'agit d'enfants, ceux-ci provenant de services hospitaliers, sont généralement accompagnés d'une infirmière, l'anamnèse est souvent nulle et la réponse au questionnaire détaillé se borne à enregistrer

l'aspect général au moment de l'examen et certains éléments aisément chiffrables comme le poids, la taille, la cholestérolémie. Pour les adultes l'interrogatoire est plus aisé, mais le clinicien risque d'être influencé par un diagnostic qui s'impose à son esprit et de noter la présence de certains symptômes qui cadrent avec celui-ci, alors qu'il ne les aurait pas noté chez un sujet a priori euthyroïdien. Il en est ainsi probablement pour un certain degré de frilosité, de constipation, etc...

Il a donc fallu se reporter dans la mesure du possible, c'est-à-dire dans le cas des sujets provenant de services hospitaliers qui y ont consenti, en particulier des services des « Enfants Malades » et des « Enfants Assistés » d'où proviennent plus de la moitié des enfants étudiés ici, à l'observation originale permettant seule une classification clinique valable par l'interrogatoire, certains résultats d'examen de laboratoire et l'évolution des signes lors d'examen répétés.

La diversité de provenance des observations introduit une difficulté supplémentaire. Elle entraîne une certaine diversité dans les méthodes d'examen, les préoccupations particulières et les concepts physiopathologiques, d'un service hospitalier à l'autre. Enfin, le résultat du test de QUÉRIDO est parfois l'argument essentiel sur lequel s'appuie le diagnostic, et oriente ainsi les examens ultérieurs.

Il n'est pas jusqu'à la valeur du test qu'il ne faille parfois discuter : certains artéfacts iodés ignorés du praticien lors de la première exploration, ou survenant entre les deux fixations thyroïdiennes du test, la non-injection de la thyroestimuline, ou l'emploi d'une TSH non lyophilisée...

Il semble, cependant, que le nombre des observations soit assez grand pour que ces erreurs, vraisemblablement peu nombreuses, ne puissent modifier sensiblement les résultats statistiques.

Bien des modalités de groupement des cas cliniques sont possibles. La répartition des cas dans les différents groupes après lecture de l'observation clinique ou même après examen personnel de l'enfant, introduit un facteur d'appréciation subjectif nuisant à la précision du classement. Quand

celui-ci est fait, alors que les résultats du test sont déjà connus, les causes d'erreur augmentent, puisque les deux échelles de valeur qu'on se propose de comparer vont fatalement interférer dans l'esprit de celui qui compare. Pour éviter une telle pétition de principe, l'examen des observations suggère leur répartition en huit groupes.

Pour que chacun des groupes comprenne un nombre de cas suffisant à une étude statistique, il n'a pas été possible d'étudier séparément les sujets enfants d'une part, les sujets adultes de l'autre. Il peut paraître arbitraire de confondre ainsi un myxœdème « hypophysaire » de l'enfant avec celui d'un adulte. Mais, du moins en ce qui concerne les résultats du test de QUÉRIDO, à l'intérieur de chacun des groupes, aucune différence significative au point de vue statistique n'apparaît entre ces deux catégories.

Les observations sont réparties, compte non tenu des chiffres de fixation, dans les groupes suivants :

Répartition clinique des cas étudiés

GROUPE 1	Myxœdème congénital	30 cas
GROUPE 2	Hypothyroïdies	30 cas
GROUPE 3	Myxœdème hypophysaire	27 cas
GROUPE 4	Nanisme hypophysaire	32 cas
GROUPE 5	Hypothyroïdies dissociées	10 cas
GROUPE 6	Nanisme constitutionnel	17 cas
GROUPE 7	Obésité	6 cas
GROUPE 8	Euthyroidien	10 cas

Dans chacun de ces groupes est recherché, avec l'aide du Service de Mécanographie et de Statistiques de l'Hôpital de Villejuif :

1. la moyenne des fixations à la 6^e heure avant TSH (F6) ;
2. la moyenne des fixations à la 6^e heure après trois fois 100 unités HL de TSH Endopancrine à une journée d'intervalle (F'6) ;
3. la différence F'6 — F6 et sa signification statistique ;
4. Comparaison des divers groupes entre eux.

L'éventail des âges des cas étudiés est largement ouvert puisqu'il s'étend de un mois à 78 ans. Cependant, il faut noter une nette prédominance de sujets jeunes : 68 sont âgés de moins de 10 ans, 34 ont de 10 à 20 ans, 60 sont âgés de plus de 20 ans. Parmi ces derniers, 48 ont plus de 40 ans.

GRUPE 1 : *Myxœdèmes congénitaux*

Il comprend 30 enfants de 4 mois à 18 ans. Le diagnostic est très bien assuré par l'examen clinique et les épreuves biologiques courantes.

GRUPE 2 : *Hypothyroïdie*

Sur 30 sujets étudiés, 7 ont moins de 15 ans. Il s'agit donc essentiellement d'adultes (de 27 à 78 ans). Le diagnostic est ici également bien établi par l'examen clinique et les épreuves biologiques courantes. Ce groupe n'a été distingué du précédent que par l'apparition tardive des signes du myxœdème.

GRUPE 3 : *Myxœdèmes hypophysaires*

27 sujets sont réunis dans ce groupe qui comprend autant d'enfants que d'adultes. Le diagnostic n'est pas toujours certain, mais très vraisemblable. On sait en effet la difficulté d'affirmer un tel diagnostic sur les éléments cliniques et biologiques usuels. Comme critères de classement dans ce groupe ont été retenus les éléments cliniques et biologiques décrits pages 13, 14 et 15. C'est-à-dire essentiellement :

- aspect myxœdémateux atténué,
- peau lisse et pâle,
- et surtout association de signes témoignant l'atteinte d'autres glandes endocrines.

Sont rattachés à ce groupe 4 malades opérés d'un craniopharyngiome et devenus myxœdémateux.

GRUPE 4 : *Nanismes hypophysaires et troubles endocriniens d'origine hypophysaire*

Ce groupe comprend des sujets présentant un nanisme vrai (déviation de la taille, en pourcentage par rapport à

l'âge, égale ou supérieure à — 15 %) ; mais également des sujets dont le retard statural est compris entre — 5 et — 15 %. Sont bien entendu exclues de ce groupe les insuffisances thyroïdiennes manifestes. Tous présentent d'autres signes endocriniens, ou une cause centrale évidente. Ainsi, l'origine hypophysaire est-elle très vraisemblable sans que toutefois elle puisse être affirmée.

A ce groupe de nanismes, sont arbitrairement adjoints pour des raisons de calcul statistique, des sujets dont la taille est normale, mais présentant une atteinte hypophysaire certaine (syndrome de SHEEHAN, adénome hypophysaire, panhypopituitarisme...)

GROUPE 5 : *Hypothyroïdies dissociées*

Ce groupe réunit dix sujets présentant un ou deux signes isolés de la lignée hypothyroïdienne. Il comporte 4 enfants et 6 adultes.

GROUPE 6 : *Nanismes constitutionnels*

17 sujets présentent un nanisme vrai paraissant constitutionnel étant donné l'installation depuis la naissance, l'absence de signes associés. Toutes les épreuves d'exploration endocrinienne courantes (sans tenir compte de la fixation thyroïdienne) sont normales.

GROUPE 7 : *Obésité*

Ce groupe de six sujets est manifestement très hétérogène. Il comprend essentiellement des sujets jeunes dont l'obésité domine le tableau clinique. Mais cette obésité est de type variable suivant les sujets, parfois isolée, ailleurs associée à d'autres troubles endocriniens. De toute façon, l'anamnèse en est le plus souvent incomplète. Ce groupe se prêtera mal, de par son petit nombre et son hétérogénéité, à l'analyse statistique.

GROUPE 8 : *Euthyroïdiens*

Il comprend 6 enfants âgés de 4 à 9 ans. Ils étaient hospitalisés dans un service d'enfants de l'Hôpital de Villejuif (Service dirigé par M^{lle} le Docteur SCHWEISGUTH). Ces enfants atteints, soit de sarcomes osseux, soit de tumeurs

hémisphériques étaient cliniquement et biologiquement euthyroïdiens.

Sur les 4 sujets euthyroïdiens adultes étudiés, l'un était traité pour séminome, les 3 autres pour des carcinomes, de localisations diverses (sein, col utérin, pharynx). Le nombre de ces sujets est trop faible pour une analyse statistique valable. Ceci tient au fait que devant une première fixation normale, une fixation après TSH ne présente pas d'intérêt pour le clinicien. Il faut donc sélectionner spécialement pour cette étude des sujets a priori euthyroïdiens, et pour lesquels une irradiation thyroïdienne soit sans conséquence.

Résultats

Les groupes 1 et 3 sont d'abord étudiés et comparés. Etant donné la certitude du diagnostic et leur opposition étiopathologique, ce sont eux qui servent de base à ce travail.

Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

	Nombre de sujets	F 6	F' 6	Différence
GROUPE 1	30	8,400	7,667	non significatif
GROUPE 3	27	10,703	35,481	très hautement significatif
Différence		non signifi- catif	très haute- ment signi- ficatif	

L'administration de TSH ne modifie pas F6 pour le groupe 1. Mais ce résultat n'est valable que pour les moyennes. En effet, aucune corrélation n'est retrouvée entre F6 et F'6. C'est-à-dire que, pour les cas étudiés ici, connaissant F6 on ne peut prévoir quel sera F'6.

F6 et F'6 se situent bien dans la zone des fixations de l'hypothyroïdie.

Pour le groupe 3, la fixation thyroïdienne s'élève franchement après TSH. F6 et F'6 présentent une corrélation très forte.

F6 des groupes 1 et 3 sont tous les deux inférieurs à la normale. Seul F'6 permet de distinguer ces deux groupes, et il suffit à lui seul à l'exclusion de tout autre facteur.

Le calcul montre que, s'il s'agit de classer un sujet dans l'un de ces deux groupes, il faut comparer la valeur de $F'6$ à 22.

Si $F'6$ est inférieur à 22, le sujet est classé « myxœdème congénital ».

Si $F'6$ est égal ou supérieur à 22, le sujet est classé « myxœdème hypophysaire ».

En appliquant ce résultat individuellement aux 57 sujets que représente l'ensemble de ces deux groupes, on vérifie que seuls :

— 2 myxœdèmes congénitaux ont un $F'6$ égal ou supérieur à 22,

— et 5 myxœdèmes hypophysaires un $F'6$ inférieur à 22.

Au total, en adoptant ce chiffre de 22, 7 erreurs sur 57 sujets sont enregistrées, soit 12 % d'erreurs. Ces erreurs proviennent donc essentiellement de sujets classés cliniquement comme « myxœdèmes hypophysaires ». Les difficultés du diagnostic clinique de cette dernière catégorie expliquent ce taux élevé d'erreurs.

L'étude du groupe 2 (hypothyroïdies) montre qu'il peut être rapproché du groupe 1 (myxœdème congénital). En effet, pour les 30 sujets étudiés, $F6 = 7,433$ et $F'6 = 11,633$. La différence entre $F'6$ et $F6$ n'est pas significative.

Le groupe 4 (nanisme hypophysaire) se rapproche du groupe 3 (myxœdème hypophysaire) : $F6 = 10,781$ et $F'6 = 40,031$. La différence $F'6 - F6$ est très significative, plus élevée encore que celle du groupe 3.

Le groupe 8 (euthyroïdiens), malgré le petit nombre de sujets, a fait l'objet d'une analyse statistique. La moyenne $F6 = 20,800$ se situe bien dans la zone des sujets normaux. L'un des sujets avait à la 6^e heure une fixation inférieure à 15, chiffre choisi dans le laboratoire de « Necker-Enfants Malades » comme limite inférieure de la normale. Aucun signe clinique ni biologique d'hypothyroïdie n'ayant été retrouvé, ce sujet n'a pas été éliminé. On sait en effet qu'une fixation inférieure à la normale n'est pas un argument formel de l'hypothyroïdie. Les résultats donnés ne fournissent pas de certitude automatique, mais une simple probabilité

dans le diagnostic, un sujet normal a 7 chances sur 100 d'avoir la même fixation que celle d'un myxœdémateux.

A l'inverse, un sujet, M^{me} C..., 48 ans, ne présentant aucun signe d'hypothyroïdie, a une fixation à la 6^e heure de 30 %. Cependant, le dosage du cholestérol sanguin est de 5 gr. par litre et le rapport H/P à la 6^e heure est de 0,64 et à la 48^e heure de 0,27. Malgré un F6 dans les limites de la normale, le sujet ne peut être considéré comme euthyroïdien, non plus que comme sujet à thyroïde pauvre en iode (« petit pool »), F'6 étant à 59 %.

Après TSH, la fixation du groupe des euthyroïdiens atteint en moyenne 33,500. La différence F'6 — F6 est donc très significative. Ce qui le distinguera des groupes 3 et 4 c'est F6, situé dans la zone normale.

Les groupes 5, 6 et 7 comportant un nombre peu élevé d'observations rendent malaisée une analyse statistique.

D'autre part, l'étude clinique de ces groupes est incomplète, ce qui ne permet pas de s'assurer de l'homogénéité des observations. Aussi ne risquera-t-on aucune interprétation des résultats présentés dans le tableau ci-joint. Pour ces différents groupes, F6 est aux environs de la limite inférieure de la normale et F'6 voisin de celui des sujets euthyroïdiens.

Pour ces derniers groupes, une étude ultérieure sera nécessaire comportant une enquête minutieuse des diverses fonctions endocriniennes.

Au total, il semble donc que l'on puisse considérer 4 groupes :

1. myxœdème congénital + hypothyroïdie ;
2. myxœdème hypophysaire + troubles endocriniens ;
3. hypothyroïdies dissociées + nanisme + obésité ;
4. euthyroïdiens.

En groupant ainsi les sujets, on obtient des résultats voisins de ceux exposés précédemment, et résumés dans le tableau suivant :

	Nombre de sujets	F 6	F' 6	
Myxœdème congénital + hypothyroïdie	60	7,917	9,650	9 sujets dont F'6 supérieur à 22
Myxœdème hypophysaire	59	10,746	37,949	9 sujets dont F'6 inférieur à 22
Hypothyroïdies dissociées + Nanisme + Obésité	33	15,000	34,272	8 sujets dont F'6 inférieur à 22
Euthyroïdiens . .	10	20,800	33,500	

Plusieurs observations intéressantes mais isolées n'ont pu trouver place dans ce travail statistique.

Nous en retiendrons quelques-unes. D'une part, celle de M. L... Abel traité dans le service pour le temps radiothérapique de la cure d'un séminome. Ce malade avait été pressenti comme sujet a priori normal au point de vue thyroïdien. Il ne présente aucun signe de dysthyroïdie. Le cholestérol est à 2 gr. par litre, l'iodémie totale à 8 gammas. La fixation avant TSH à la 6^e heure est à 24 %. Après TSH, elle demeure à 20 % (les chiffres de la 24^e heure, 3^e jour, 6^e jour, sont comparables). Il s'agit là certainement d'un sujet présentant un syndrome de « petite thyroïde » (« low thyroid reserv » de Mc JEFFERIES).

D'autre part, 4 sujets présentant un trouble congénital du métabolisme iodé ont été étudiés en détail dans des travaux antérieurs (M. TUBIANA). Une étude de la fixation après TSH a montré un fait demeuré inexpliqué : alors que la fixation à la 6^e heure est dans les limites de la normale (40, 25, 29, 15), elle s'abaisse après TSH pour descendre dans 3 cas en dessous de 5 % et à 18 % dans le 4^e cas.

Enfin, citons l'observation d'une jeune fille, M^{lle} B. Danielle, âgée de 18 ans, adressée au Laboratoire avec le diagnostic d'anorexie mentale. La fixation avant TSH est de 10 % et s'élève après TSH à 41 %, à la 6^e heure.

Ces résultats ne peuvent être négligés, bien qu'une inter-

prétation chiffrée ne puisse en être donnée. Leur valeur qualitative est certaine.

L'ensemble des résultats peut se résumer en un tableau montrant la répartition des groupes en fonction des fixations F6 et F'6.

Diagnostic	Nombre de sujets	F 6	F' 6		Diffé- rence
Myxœdème con- génital	30	8,400	7,667	non signifi- catif .	— 0,733
Hypothyroïdie .	30	7,433	11,633	non signifi- catif	4,200
Myxœdèmes hy- pophysaires .	27	10,703	35,481	très signifi- catif	24,778
Nanismes hypo- physaires + troubles endo- criniens . . .	32	10,781	40,031	très signifi- catif	29,250
Hypothyroïdie dissociée . . .	10	13,200	35,400	très signifi- catif	22,200
Nanismes	17	16,353	34,353	très signifi- catif	18,000
Obésités	6	14,167	32,167	significatif	18,000
Euthyroïdiens .	10	20,800	33,500	significatif	12,700



Conclusions

QUÉRIDO et STANBURY, en 1950, ont proposé une méthode pour distinguer les hypothyroïdies primitives de celles qui sont secondaires à une insuffisance hypophysaire. Elle utilise la variation de la fixation du radioiode par la thyroïde sous l'influence d'injections de TSH (Hormone Thyro-Stimulante).

Depuis, de nombreux auteurs ont préconisé cette méthode connue sous le nom de « Test de QUÉRIDO ».

En pratique, pour le clinicien, se pose souvent un problème d'interprétation. Quelles limites peut-il admettre pour différencier, grâce à ce test, l'origine primaire ou secondaire d'une hypothyroïdie ?

Cette méthode a été étendue à d'autres syndromes pour en rechercher l'origine hypophysaire. Quelle interprétation peut-on alors en donner ?

Il faut rappeler que les tests utilisant la fixation de l'iode radioactif par la glande thyroïde reposent sur des bases statistiques. C'est-à-dire que les résultats chiffrés fournis par le laboratoire n'ont qu'une valeur de probabilité diagnostique, et ne peuvent être admis comme une certitude absolue.

Les résultats donnés ici ne sont valables que pour les 162 sujets, enfants et adultes, examinés au Laboratoire des Isotopes de l'Hôpital « Necker-Enfants Malades ». Toute extrapolation de ces données nécessitera une grande prudence.

L'étude statistique et comparative de 60 sujets présentant un trouble thyroïdien primitif certain et de 59 sujets

atteints d'une affection hypophysaire primitive, a montré que :

- la fixation thyroïdienne à la 6^e heure avant TSH est inférieure à la « normale » (15 %) ;
- la fixation thyroïdienne à la 6^e heure après TSH, suivant la technique de QUÉRIDO, suffit à elle seule à distinguer les deux groupes. Pour les cas étudiés dans ce travail, le calcul a montré qu'il faut comparer ce chiffre à 22.

On vérifie qu'en admettant 22 pour limite, les erreurs commises n'excèdent pas 12 % dans le classement de ces malades.

Ainsi, ce test, de technique simple, peut-il rendre les plus grands services en pratique courante, pour préciser l'étiologie d'un myxœdème et se suffire à lui-même. Cependant, devant des contradictions entre les données cliniques, biologiques, et l'épreuve de fixation de l'iode radioactif, il faudra avoir recours à des méthodes plus précises, comme le dosage de l'iode protéique plasmatique, du rapport H/P... avant et après TSH.

Afin de rechercher un éventuel déficit hypophysaire comme étiologie d'autres syndromes, l'utilisation de ce test nécessitera une grande prudence quant à son interprétation. Si la fixation est inférieure à la normale avant TSH, il semble qu'existe un trouble infraclinique de la fonction thyroïdienne.

On peut alors penser à l'origine hypophysaire des troubles, si après TSH, la fixation à la 6^e heure est supérieure à 22 %. Cela nécessite d'admettre que l'hypophyse et la thyroïde se comportent dans ces cas de la même façon que dans le myxœdème hypophysaire, ce qui n'est pas démontré.

Si la fixation avant TSH est dans les limites de la normale, l'interprétation est plus délicate. Il est difficile de la différencier de celle du sujet normal. Il a été décrit récemment un syndrome de « petite thyroïde » où la fixation avant TSH est comprise dans les limites de la normale, mais dans lequel la fixation ne s'élève pas après TSH. C'est dire que la thyroïde fonctionne au maximum de ses possibilités.

Inversement, un sujet dont la fixation avant et après

TSH est celle d'un euthyroïdien peut présenter un trouble de la fonction thyroïdienne.

Une observation de chacune de ces anomalies est rapportée dans cette statistique.

Travail du Centre des Radiations Ionisantes de l'Hôpital
« Necker-Enfants Malades ». Laboratoire des Isotopes
(Professeur agrégé M. TUBIANA, Docteur G. VALLÉE).

VU : *le Doyen,*

BINET.

VU : *le Président,*

DESGREZ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

SARRAILH.

Bibliographie

1. ADAMS D.-D. et PURVES H.-D. — A method of assay for thyrotropic hormone. Proc. Univ. Otago med. sch. 1953, 31, 38.
2. ADAMS D.-D. et PURVES H.-D. — A new method of assay for thyrotropic hormone. Endocrinology 1955, 57, 17.
3. ADAMS D.-D. et PURVES H.-D. — Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. Proc. Univ. Otago med. sch. 1956, 34.
4. ADAMS D.-D. et PURVES H.-D. — The role of thyrotrophin in hyperthyroidism and exophthalmos. Metabolism 1957, VI, 1.
5. ADLER. — Arch. f. Entwicklungmed 1914, 39, 21.
6. ALLISON A.-C. — Identification of human serum proteins binding, Iron Copper and thyroid hormones by starch gel electrophoresis Experientia 1959, XV/7, 281.
7. ANDERSON E.-M. et COLLIP J.-B. — Lancet 1934, 76, 226.
8. ANDERSON E.-M. et COLLIP J.-B. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1933, 30, 680.
9. ANGELO S.-A. (D'). — Anat. Rec. 1955, 121, 282.
10. ARON G. — Thèse (dactylographiée), Paris, 1960.
11. ARON M. — Compt. rend. Soc. Biol. 1930, 103, 145 ; 105, 585 ; 104, 96. — Rev. fr. d'endocrin. 1930, 8, 472.
12. ARON M. — Le titrage biologique de la thyroestimuline hypophysaire dans l'urine humaine. Ann. Endocrino. 1951, 12, 994.
13. ASHNER. — Wien Klin. Woch. 1909, 22, 1730.

14. AZIMOV G.-I. et ALTMAN A.-D. — C.R. Acad. Sci. U.R.S.S. 20, 621.
15. BECKER D.-V., RALL J.-E., PEACOCK W. et RAWSON R.-W. — The effect of a thyrotropic hormone preparation on the metabolism of radioiodine in euthyroid, hyperthyroid and acromegalic individuals. J. Clin. Invest. 1953, 32, 149.
16. BLOCH-MICHEL H. et HENRY R. — Etude clinique de l'élimination urinaire de la thyroostimuline. Ann. Endocrino. 1955, 16, 268.
17. BLOCH-MICHEL H., TUBIANA M. et BRIZARD D.-J. — Les nanismes par hypothyroïdie fruste. Sem. Hôp. Paris, 1957, 33, 454.
18. BURNIER R. — Tumeur de l'hypophyse avec arrêt de développement du squelette. Presse Médicale, 1911, 19, 973.
19. BROWN L.-H.-W. et HESS M. — Amer. J. Physiol. 1957, 25, 188.
20. CHAIKOFF I.-L. et TAUROG A. — Ann. N.Y. Acad. Sci. 1949, 50, 397.
21. CHOW B.-F., GREEP R.-O. et VAN DYKE H.-B. — J. endocrino. 1939, 1, 440.
22. CLOSS K., LOEB L. et MCKAY E.-M. — J. Biol. Chem. 1932, 96, 585.
23. CONDLIFFE P.-G. et BATES R.-W. — J. Biol. Chem. 1956, 223, 843.
24. CONDLIFFE P.-G. et BATES R.-W. — Arch. Biochem. Biophys. 1957, 68, 229.
25. COSTA A., CETTINI G., COTTINO F., FERRARA G.-C., FREGOLA G.-M. et MAROCCO F. — Le métabolisme de l'iode dans le goitre endémique. Rev. Lyon. Med. 1957, 6, 18, 1127.
26. CULLAGH D.-R. (Mc) et STIMMEL B.-F. — J. Biol. Chem. 1935, 109.
27. DECOURT J. et coll. — Exploration dynamique de la fonction thyroïdienne en clinique. Ann. d'Endocrino. Juillet 1959, 52.
28. DOBYNS B.-M. — Surg. Gynecol. Obst. 1945, 80, 526.

29. FELS G., SIMPSON M.-E., SVERDRUP A. et EVANS H.-M. — *Endocrinology* 1952, 51, 349.
30. GENNES L. (DE). — Le myxœdème hypophysaire. *Rev. du Prat.* 1953, 3, 1283.
31. GLEY. — *Arch. de Physiol.* 1893.
32. GOMORI G. — *Amer. J. Clin. Path.* 1950, 20, 665.
33. GUDERNATSCH J.-F. — *Zentralbl. f. Physiolog.* 1912, 26, 323.
34. GUINET P. et BERGER M. — L'épreuve à la thyroestimuline dans le diagnostic étiopathogénique du myxœdème. *Ann. Endocrino.* 1951, 12, 585.
35. HENRY R. et BLOCH-MICHEL H. — Dosage radiobiologique de la thyroestimuline urinaire. *Ann. Endocrino.* 1955, 16, 258.
36. HERLANT M. — *Ann. Endocrino.* 1952, 13, 611.
37. HERLANT M. — *Arch. Biol. Paris*, 67, 89.
38. HERTZ S., ROBERTS A. et EVANS R.-D. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1938, 38, 510.
39. HEYL J.-G. — *Acta Brev. Neerland.* 1934, 4, 102.
40. HOFMEISTER. — *Fortsch. Der Med.* 1892.
41. JEFFERIES W. (MC), LEVY R.-P., PALMER W.-G., STORAASLI J.-P. et KELLY L.-W. — The value of a single injection of thyrotropin in the diagnostic of obscure hypothyroidism. *New England. J. Med.* 1953, 249, 876.
42. JEFFERIES W. (MC), KELLY L.-W., LEVY R.-P. et COOPER G.-W. — The significance of low thyroid reserve. *J. Clin. Endocrino and Metab.* 1956, vol. XVI, 1, 1438.
43. KEATING F.-R., RAWSON R.-W., PEACOCK W.-C. et EVANS R.-D. — Collection and loss radioactive iodine compared with anatomic changes induced in thyroid of chick by injection of thyrotrophic hormone. *Endocrinology* 1945, 36, 137.
44. KENZIE (MC). — *Endocrinology* 1958, 63, 372.
45. KLOTZ H.-P. et AVRIL J. — Myxœdème d'origine centrale. Intérêt du test à la thyroestimuline. *Bull. Méd. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1952, 68, 452.

46. LASMET M.-H., GURNEY C.-W. et BEIERWALTES W. — Thyroid response to TSH in normal subjects. Univ. Michigan M. Bull. 1957, 23, 161.
47. LEBLOND C.-P. et SUE P. — Amer. J. Physiol. 1941, 134, 549.
48. LEBLOND C.-P., PERCIVAL W.-L. et GROSS J.-J. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1948, 67, 74.
49. MANUS J.-F.-A. (Mc). — Nature Lond. 1946, 158, 202.
50. MARTIN J.-M. et STANBURY J.-B. — Response of the 131 I treated gland to thyrotrophic hormone. J. Clin. Endocrin. and Metab. 1955, 15, 811.
51. MEANS J.-H., HERTZ S. et LERMAN J. — The pituitary type of myxoedema or Simmonds Disease mosquering as. Transs. Ass. Amer. Phys. 1940, 55, 32.
52. MERKELBACH. — Larviettes Myxoedem. Med. Klin. 1931, 35, 627.
53. MITCHELL M.-L., BURROWS B.-A., DELL E.-S. et GRAHAM D.-E. — The effect of thyroid-stimulating hormone on thyroidal iodine turnover. J. Clin. Endocrinology and Metab. 1956, 16, 979.
54. NIEPCE. — Traité du goitre et du crétinisme, 1851.
55. OLIN-LAMBERG C. et LAMBERG B.-A. — Acta Endocrin. 1953, 14, 83.
56. PERLOFF W.-H., LEVY L.-M. et DESPOPOULOS A. — Use of thyrotropic hormone (TSH) in diagnostic of myxoedema. J. Clin. Endocrin. and Metab. 1951, 11, 1495.
57. PICKERING D.-E. et MILLER E.-R. — Thyrotropic hormone in infants and children. Differentiation between primary and hypopituitary hypothyroidism. Am. J. Dis. Child. 1953, 85, 135.
58. PIERCE J.-G. et NYC J.-F. — J. Biol. Chem. 1956, 222, 777.
59. PIERCE J.-G., WYNSTON L.-K. et KARSTEN M.-E. — Biochem. Biophys. Acta 1958, 28, 434.
60. PURVES H.-D. et GRIESBACH W.-E. — Endocrinology 1951, 49, 244.
61. PURVES H.-D. et ADAMS D.-D. — TSH Br. Med. Bull. 1960, XVI, 2, 128.

62. QUÉRIDO A. et STANBURY J.-C. — Response of thyroid gland to thyrotropic hormone as aid in differential diagnosis between primary and secondary hypothyroidism. *J. Clin. Endocrin. and Metab.* 1950, *10*, 1192.
63. QUÉRIDO A. et KASSENAAR A.-A.-H. — Valeur de la détermination de la TSH dans le sang pour l'étude de la physiologie des maladies thyroïdiennes. *Path. Biol.* 1959, vol. 17, *11-12*, 1249.
64. RAWSON R.-W. — Physiological reactions if the thyroid stimulating hormone. *Ann. N.Y. Acad. Med.* 1949, *50*, 491.
65. ROBBINS J., RALL J.-E. et RAWSON R.-W. — A new serum iodine component in patients with functional carcinoma of the thyroid. *J. Clin. Endocrin. and Metab.* 1955, *XV*, *11*, 1315.
66. ROBERTIS E. (DE). — *Anat. Rec.* 1941, *80*, 219.
67. ROCHE J. et MICHEL R. — Biochimie des hormones thyroïdiennes. V^e Réunion des Endocrino. fr. 1959, *1*, 23.
68. ROGOWITSCH. — *N. Beitr. Z. Path. u. z. Allg. Path.* 1888, *4*, 453.
69. SAVOIE J.-C. — La TSH. Thèse (dactylographiée), Paris, 1951.
70. SAVOIE J.-C. — Le dosage de la thyroestimuline urinaire. *Ann. Endocrino.* 1952, *13*, 81.
71. SCHNEEBERG N.-G., PERLOFF W.-H. et LEVY L.-M. — Diagnosis of equivocal hypothyroidism using TSH. *J. Clin. Endocrin. and Metab.* 1954, *14*, 223.
72. SHAN W.-H. (Mc), ROSICH R. et MEYER R.-K. — *Endocrinology* 1953, *52*, 215.
73. SHARPEY, SCHAFER E.-P. et SCHRIRE. — The effect of pituitary thyrotropic extract in subjects with low metabolic rates. *Quart. J. Med.* 1939, *8*, 195.
74. SCHREVEL (DE), VISSCHER (DE) et PHILIPPART. — Effets de l'hormone thyroïdienne, de la thyroïdectomie et de l'hypophysectomie sur le taux d'iode hormonal marqué, et d'iodures marqués du plasma. *Arch. Int. de Physiol.* 1954, *62*, f2.
75. SKANSE B. — Use of thyrotropin in differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism. *Acta Endocrin.* 1953, *13*, 358.

76. SMELSER G.-K. — *Endocrinology* 1944, 34, 39.
77. SMELSER G.-K. et OZANICS V. — Studies on the nature of exophthalmos-producing principle in pituitary extracts. *Am. J. Ophth.* 1954, 38, 107.
78. SMELSER G.-K. et coll. — Studies on the nature of exophthalmos-producing substance in pituitary extracts. *Am. J. Ophth.* 1955, 39, 146.
79. SMITH P.-E. et SMITH I.-P. — *J. Med. Rec.* 1922, 43, 267.
80. SMITH P.-E. et SMITH I.-P. — *Anat. Rec.* 1923, 25, 150.
81. SMITH P.-E. — *Anat. Rec.* 1926, 32, 221.
82. STANLEY M.-M. et ASTWOOD E.-B. — The response of the thyroid gland in normal human subjects to the administration of thyrotrophin, as shown by studies with I 131. *Endocrinology* 1949, 44, 49.
83. TAUROG A. et CHAIKOFF I.-L. — *J. Biol. Chem.* 1947, 49, 169.
84. TAUROG A., TONG W. et CHAIKOFF I.-L. — Thyroid I 131 metabolism in absence of pituitary. *Endocrinology* 1958, 62, 646.
85. THOMPSON W.-Q., TAYLOR S.-G., THOMPSON P.-K., NADLER S.-B. et DICKIE L. — The calorogenic action of extracts of the anterior lobe of the pituitary in man. *Endocrinology* 1936, 20, 55.
86. TUBIANA M., VALLÉE G. et BASCHIERI. — Utilisation de l'Iode 132 pour l'exploration fonctionnelle de la thyroïde de l'enfant. *Minerva Nucleare*, 1958, 2, 357.
87. UHLENHUTH et SCHWARTZBACH. — *Anat. Rec.* 1926, 34, 119 ; *Brit. J. Exper. Biol.* 1927, 5, 1 ; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1928, 26, 149 ; *Anat. Rec.* 1928, 41, 25 ; *Anat. Rec.* 1928, 26, 152.
88. UOTILA U. et FRIEGOOD H.-B. — *Acta Soc. Med. Fem. Duodec. sec.* 1940, 23, 68.
89. VISSCHER M. (DE), YASSE L., SCHREVEL J. (DE) et VANDENSCHRIECK H.-G. — Exploration de la fonction thyroïdienne par la mesure de la radio-activité du sang après administration de radioiode. *Acta Clin. Belg.* 1953, 8, 425.

90. VISSCHER M. (DE) et SCHREVEL J. (DE). — Fonctions thyroïdiennes et radio-activité du sang après administration de radioiode. *Ann. Endocrin.* 1953, 14, 460.
91. VISSCHER M. (DE) et LEDERER J. — Emploi de l'hormone thyroïdienne dans le diagnostic des hypothyroïdies. *Ann. Endocrin.* 1954, 15, 622.
92. VISSCHER M. (DE) et BECKERS C. — Emploi de l'hormone thyroïdienne et de l'iode protidique marqué dans le diagnostic des hypothyroïdies. *Rev. Franç. d'Etudes clin. et biol.* 1959, IV/2, 162.
93. WAHLBERG J. — *Arb. Path. Inst. Univ. Helsingfors, Neue Folge* 1933, 7, 197.
94. WAHLBERG P. — Percentage of colloïd and behavior of radioactive iodine in the chick thyroid after stimulation with TSH. *Acta Endocrin.* 1955, 20, 240.
95. WERNER S.-C., HAMILTON H.-B., LEIFER E. et GOODWIN C.-D. — *J. Clin. Endocrin. and Metab.* 1950, 10, 1054.
96. WERNER S.-C., HAMILTON H.-B. and NEMETH M. — Graves Disease : hyperthyroidism or hyperpituitarism. *J. Clin. Endocrin. and Metab.* 1952, 12, 1561.
97. WERNER S.-C. — The pituitary-thyroid relationship in Graves Disease. *J. Clin. Endocrin. and Metab.* 1954, 14, 1260.

Table des Matières

INTRODUCTION	1
LA TSH : REVUE GÉNÉRALE	3
LES DIFFÉRENTS ASPECTS CLINIQUES POUR LESQUELS SE POSE LE PROBLÈME DES RELATIONS ENTRE THYROÏDE ET HYPOPHYSE	13
EXPLORATIONS DYNAMIQUES DE LA FONCTION THYROÏDIENNE	17
— <i>Conditions expérimentales</i>	19
— <i>Autres Explorations associées au Test de Querido</i>	20
ETUDE CLINIQUE	23
RÉSULTATS	29
CONCLUSIONS	35
BIBLIOGRAPHIE	39

IMPRIMERIE
COMMERCIALE ET ADMINISTRATIVE
21-23, Rue Jean-Jaurès
BREST

1 9 6 1

